

DIE ANPASSUNG DER O₂-TRANSPORTFUNKTION DES BLUTES
VON KINDERN MIT CONGENITALEN HERZFEHLERN

Ernst Rohrerhuber

1975

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. K. Betke

DIE ANPASSUNG DER O₂-TRANSPORTFUNKTION DES BLUTES
VON KINDERN MIT CONGENITALEN HERZFEHLERN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und vorgelegt einer Hohen Medi-
zinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-
Universität zu München


von Ernst Rohrerhuber

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München.

Dekan:	Prof. Dr. med. Spann
Berichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Riegel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Betke

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.75



<u>Übersicht</u>	Seite
I. Einleitung	5
II. Untersuchte Kinder	6
III. Methodik	6
IV. Ergebnisse und Diskussion	
A. Abhängigkeit der Parameter	
O ₂ -Halbsättigungspartialdruck,	12
2,3-DPG-Konzentration,	14
H ⁺ -Konzentration im Erythrozyten	15
und O ₂ -Kapazität des Blutes	16
vom Lebensalter.	
B. Der Einfluß anhaltender Hypoxämie	
auf die Parameter	
O ₂ -Kapazität,	20
die Acidität und	26
die O ₂ -Affinität.	35
C. Die Wechselbeziehung von	
fetalem Hämoglobin,	
2,3-DPG-Konzentration	
und O ₂ -Affinität.	37

<u>Übersicht</u>	Seite
D. Der Einfluß der O_2 -Affinität und der O_2 -Kapazität auf die Gewebeoxygenierung bei arterieller Hypoxie.	39
V. Zusammenfassung	42
VI. Literatur	44
VII. Anhang	
Abkürzungen	48
Tabellen	50
Lebenslauf	61

I. Einleitung

Eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Gewebe hängt von zahlreichen, schon seit längerer Zeit bekannten Faktoren ab. Dazu zählen ein ausreichender Sauerstoffpartialdruck in der Atemluft, ein ungestörter Sauerstoffaustausch in der Lunge sowie ein adäquater O_2 -Transport im Kreislaufsystem. Letzterer beinhaltet eine ausgewogene Hämodynamik sowie angemessene Mengen und Eigenschaften des Vehikels Hämoglobin.

Treten bei einem oder mehreren dieser Faktoren Abweichungen von der Norm auf, so antwortet der Organismus mit spezifischen Anpassungsreaktionen, die darauf hinauslaufen, den Defekt nach Möglichkeit zu kompensieren. (z.B. Rudolph 1966)

In der vorliegenden Arbeit befasste ich mich mit den Adaptationsprozessen des Blutes bei arterieller Hypoxämie, die vor allem durch congenitale Herzfehler hervorgerufen wurde.

Diese frühe Lebensperiode ist in dieser Hinsicht besonders interessant, weil die Gegenwart von fetalem Hämoglobin Abweichungen von den allgemein bekannten Adaptionsmechanismen möglich erscheinen läßt.

II. Untersuchte Kinder

Über Alter, Gewicht und Krankheitsbild der 56 untersuchten Kinder gibt Tabelle I Auskunft.

Das Alter der zwanzig weiblichen und sechsunddreißig männlichen Kinder lag zwischen einem Tag und dreizehn Jahren. Dreißig Kinder waren jünger als ein Monat, vierzehn weitere nicht älter als ein Jahr.

Zur Gruppe der Kinder mit cyanotischen Herzvitien zählten siebenunddreißig, davon waren allein fünfzehn mit dem Herzfehler Transposition der großen Gefäße belastet.

Elf Kinder hatten acyanotische Herzvitien.

Acht gesunde Säuglinge dienten als Vergleichsgruppe.

III. Methodik

1.) Allgemeines

Die Blutentnahmen erfolgten zu keinen bestimmten Tageszeiten, auch der zeitliche Abstand zur Nahrungsaufnahme blieb unberücksichtigt.

Aus einer A. radialis und einer peripheren Vene entnahmen wir insgesamt 2 ml Blut mit Ganzglasspritzen, deren Totraum (0,045 ml) mit Heparin gefüllt war, und analysierten die Proben spätestens eine halbe Stunde danach.

2. Sauerstoffpartialdruck und pH-Wert

Als Meßinstrument diente ein pH/gas-Analyser der Instrumentation Laboratory Inc., Modell 113-S1. In ihm erfolgt die pO_2 -Bestimmung mit einer Platinelektrode, die pH-Messung mit einer Glaskapillare, jeweils bei $37^\circ C$.

Vor jedem Versuch wurde die pO_2 -Elektrode mit zwei Gasen verschiedener O_2 -Konzentrationen (geliefert von Gasmischpumpen der Fa. Wösthoff) geeicht und vor jeder Messung ein Eichpunkt überprüft.

Die Proben wurden anaerob in die Kammer gebracht und analysiert. Das Ergebnis wurde mit einem Blut/Gas-Faktor von 1,054 (Mittelwert wiederholter Kontrollen) korrigiert. Die pH-Elektrode wurde eingangs mit Standardpuffern (pH 6,84 und 7,384) geeicht und vor jeder Messung mit einem Puffer (pH 7,384) kontrolliert. Alle Messungen erfolgten doppelt und wurden zur Auswertung gemittelt. Bei der Wiederholung der pO_2 -Messung ließ man eine Abweichung von $\pm 1,5$ Torr zu, beim pH-Wert eine von 0,01 Einheiten, andernfalls wurden weitere Analysen durchgeführt.

3. Sauerstoffgehalt des Blutes

Der O_2 -Gehalt des Blutes wurde mit dem Lex- O_2 -con-Gerät (Lexington Instruments Corp., Waltham, Mass.) in 0,02 ml Proben bestimmt.

Das Verfahren beruht auf der O_2 -Eliminierung von Hämoglobin durch Wasserstoff und Kohlenmonoxyd und der O_2 -Messung in einer O_2 -sensitiven Zelle.

Zur Bestimmung der O_2 -Kapazität äquilibrierte man das Blut im Laue-Tonometer mit einem $O_2/N_2/CO_2$ -Gemisch bekannter Zusammensetzung. ($F_{O_2} 0,4$; $F_{CO_2} 0,06$; Rest N_2)

Von jeder Probe wurden drei Messungen gemacht, die gemittelt wurden, wobei der mittlere Fehler $\pm 0,15$ ml O_2 pro 100 ml Blut beträgt. Zur Berechnung des physikalisch gelösten O_2 -Anteils wurde ein α_{O_2} von $0,003$ ml pro Torr benützt.

Die O_2 -Analysen wurden freundlicherweise von Frl.C.Luft durchgeführt.

4. Berechnete Größen

a) Sauerstoffaffinität des Blutes

Aus den Quotienten aus O_2 -Gehalt und O_2 -Kapazität (=Sättigung) einerseits und den O_2 -Partialdrücken andererseits läßt sich die O_2 -Bindungskurve darstellen. Nach logarithmischer Transformierung (Abszisse: $\log p_{O_2}$; Ordinate: $\log \frac{S_{O_2}}{100-S_{O_2}}$ ist die Kurve zwischen 10% und 95% O_2 -Sättigung eine Gerade.

Für diese Darstellung wird der O_2 -Partialdruck auf pH 7,4 mit dem Bohrfaktor - 0,48. $\frac{\Delta \log p_{O_2}}{\Delta pH}$ korrigiert. Der Sauerstoffpartialdruck bei 50% O_2 -Sättigung (bei pH 7,4 und $37^\circ C$) läßt sich dann auf der Kurve ablesen (p_{50}).

Zusätzliche Angaben zur Methodik bei Bartels und Harms 1959.

b) "venöser" Sauerstoffpartialdruck (pO_2 "v")

Für jedes Kind wurde mit Hilfe seiner aktuellen O_2 -Gleichgewichtskurve und dem gemessenen arteriellen O_2 -Gehalt, von dem als arteriovenöse O_2 -Differenz 5 vol % abgezogen wurden, der "gemischtvenöse" O_2 -Partialdruck berechnet. Eine mögliche arteriovenöse pH-Differenz wurde nicht berücksichtigt.

c) "arteriovenöse O_2 -Differenz" ("AVD")

Dieser Wert wurde unter Annahme eines venösen Grenzdrucks von 25 Torr bei pH 7,4 berechnet. Da bei mehreren Kindern der arterielle pO_2 -Wert bereits unter 25 Torr gemessen wurde, ergibt sich gelegentlich auch ein negativer "AVD"-Wert. Es handelt sich somit um eine fiktive Größe.

d) Hämoglobin A-Sauerstoffkapazität (HbA_{O_2} -kap)

Diese Größe berechnet man nach der Formel:

$$\frac{O_2\text{-Cap} (100\text{-HbF})}{100}$$

5. Die 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration im Erythrocyten

2,3-DPG ist ein Cofaktor der Phosphoglyceratmutase (PGM) und kann enzymatisch bestimmt werden.
(Bücher et al. 1964)

Die Aktivität des Enzyms ist bei niedriger 2,3-DPG-Konzentration linear, sodaß die PGM-Aktivierung ein Maß für die 2,3-DPG-Konzentration darstellt, wenn man die Standarddeichkurve zugrunde legt. Das Reaktionsprodukt der PGM-Aktivität, das 2-Phosphoglycerat, wird in Pyruvat überführt. Das Enzym Lactatdehydrogenase wandelt Pyruvat in Lactat um. Dieser Vorgang läßt sich anhand der gleichzeitig stattfindenden Oxydation von NADH zu NAD photometrisch verfolgen.

Die von uns gebrauchte Methode wurde von Seifert 1972 im Detail dargestellt. Der methodische Fehler der Einzelbestimmung in 0,02 ml Proben beträgt $\pm 0,16 \mu\text{mol/ml RBC}$.

6. Die Wasserstoffionenkonzentration im Erythrocyten

Zur Bestimmung der Wasserstoffkonzentration im Erythrocyten diente die Gefrierhämolysetechnik von Hilpert et al. (1963), die in der von Kaufmann, Kömpf und Dürr (1967) modifizierten Form übernommen wurde. Der methodische Fehler beträgt $\pm 0,02 \text{ E (pH)}$.

7. Bestimmung des fetalen Hämoglobins (HbF)

Das HbF wurde nach der Methode von Betke et al. (1950) mittels Denaturierung mit 1,2 n NaOH bestimmt. Der methodische Fehler beträgt $\pm 5,8\%$ des Meßwertes.

8. Statistische Berechnungen

Sie erfolgten nach den Anweisungen der Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage 1968.

IV. Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 1 - 21 festgehalten. Sie werden verglichen mit Befunden gesunder Individuen, die mit denselben Methoden von Versmold et al. an vierundneunzig Kindern vergleichbarer Altersgruppen erhoben worden waren.

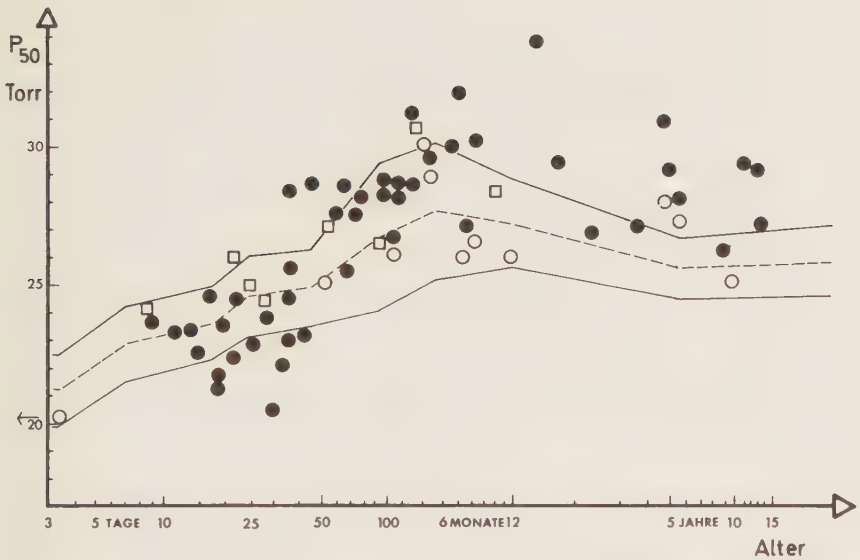
A. Abhängigkeit der Parameter vom Lebensalter.

1. Der O_2 -Halbsättigungspartialdruck (P_{50})

Aus Abbildung 1 geht hervor, daß der P_{50} -Wert der Kinder mit cyanotischem Herzfehler in den ersten zwei Monaten nach der Geburt im Bereich normaler Individuen oder darunter liegt. Bei normalen Kindern steigt der P_{50} -Wert von durchschnittlich 21 Torr bei der Geburt maximal auf Werte von 27 Torr im Alter von sechs Monaten an. Im dritten Monat übersteigt der P_{50} -Wert der Kinder mit Cyanose diesen Normalbereich, was mit zunehmendem Alter immer deutlicher wird. Die P_{50} -Werte der Kinder mit acyanotischen Vitien liegen demgegenüber weitgehend im Normalbereich.

Unsere Befunde bestätigen die Untersuchungsergebnisse von Morse et al. (1950), die bei cyanotischen Individuen in jedem Fall einen höheren P_{50} -Wert fanden als bei gleichaltrigen Herzgesunden, sowie diejenigen von Rosenthal et al. (1971).

In beiden Serien finden sich jedoch keine Säuglinge im Alter von weniger als drei Monaten.



(Abb.1) Die Veränderung des Halbsättigungspartialdrucks (P_{50}) bei pH = 7,4 im Blut von Kindern im Laufe der ersten 15 Lebensjahre.

- Kinder mit cyanotischen Herzfehlern
- Kinder mit acyanotischen Herzfehlern
- gesunde Kinder

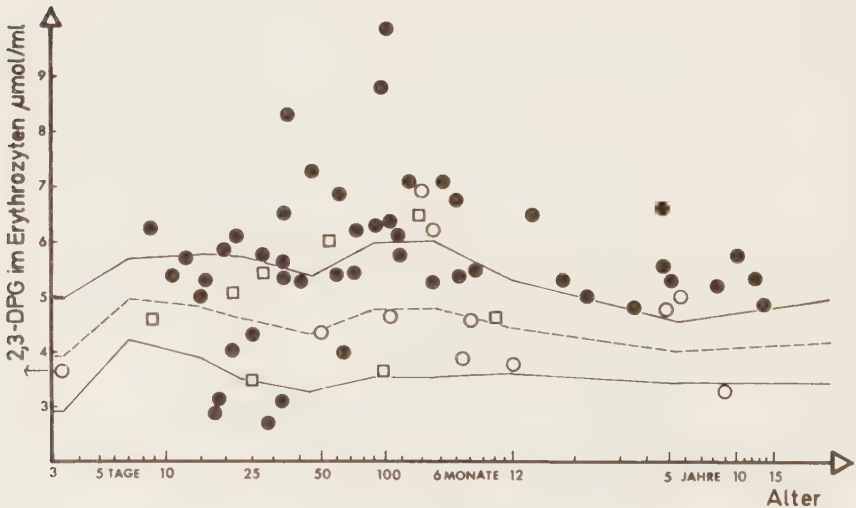
Gestrichelte Linie: Mittelwerte gesunder Kinder (untersucht von Versmold)

Durchgezogene Linien: einfache Standardabweichung ($\pm 1s$).

2. Die 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration

Abbildung 2 zeigt die 2,3-DPG-Konzentration im Erythrocyten. Man erkennt, daß die Werte der Kinder mit cyanotischen Vitien in der überwiegenden Mehrzahl über dem Normalbereich gesunder Individuen anzutreffen sind - mit wenigen Ausnahmen, die Kinder in den ersten zwei Monaten betreffen. Der 2,3-DPG-Gehalt der Erythrocyten von Kindern mit acyanotischen Herzfehlern liegt weitgehend im Normalbereich.

Diese Befunde stimmen überein mit denen anderer
Untersucher: bei Erwachsenen: Eaton u. Brewer, 1968;
Hjelm, 1969; Lenfant et al. 1968; Mulhousen et al. 1968;
Fortier, 1969; Torrance, 1970;
bei älteren Säuglingen: Rosenthal et al., 1971.

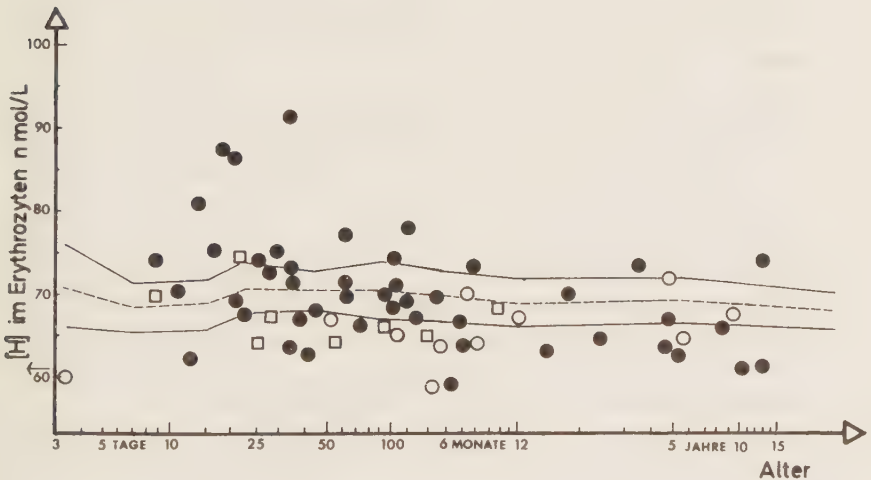


(Abb.2) Die Änderung der 2,3-Diphosphoglyceratkonzentration in den Erythrozyten im Laufe der ersten 15 Lebensjahre.

Symbole siehe Abbildung 1.

3. Die Wasserstoffionenkonzentration im Erythrocyten

Aus Abbildung 3 wird deutlich, daß die Wasserstoffionenkonzentration in den Erythrozyten der Kinder mit cyanotischen Herzfehlern im ersten Lebensmonat meist über dem Normalbereich liegen. Erst danach liegen die Werte dieser Kinder in der Mehrzahl im Normalbereich oder darunter. Die Werte der Kinder mit acyanotischen Herzfehlern stimmen in ihrer Lage mit denen gesunder überein.



(Abb. 3) Die Änderung der Wasserstoffionenkonzentration in den Erythrozyten im Laufe der ersten 15 Lebensjahre.

Symbole siehe Abbildung 1.

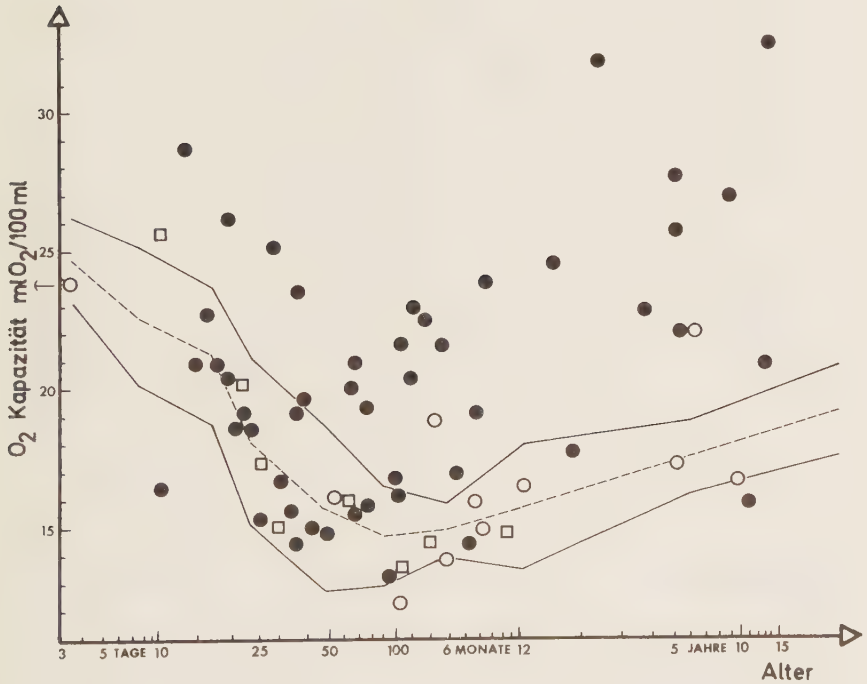
4. Die Sauerstoffkapazität des Blutes

Abbildung 4 zeigt einen deutlichen Abfall der O_2 -Kapazität im ersten Trimenon sowohl bei gesunden als auch bei cyanotischen Kindern und einen erneuten Anstieg danach. In den ersten zwei Monaten nach der Geburt liegen die Werte der Kinder mit cyanotischen Herzvitien eher im als über dem Normalbereich. Mit zunehmendem Alter dagegen übersteigt ihre O_2 -Kapazität die der gesunden Kinder immer mehr. Die Werte der Kinder mit acyanotischen Herzfehlern fallen weitgehend mit dem Normalbereich zusammen.

Daß auch junge Säuglinge mit anhaltender arterieller Hypoxämie die Trimenonreduktion mitmachen, wenngleich auf "höherem Niveau", erscheint bemerkenswert; es bestätigt Befunde von Linderkamp (1973).

Andererseits finden sich in der Literatur auch gegenteilige Angaben (Betke 1959). Es ist nicht auszuschließen, daß diese postnatale Abnahme vorgetäuscht wird durch iatrogene Blutverluste im Zusammenhang mit den vorangehenden cardiologischen Untersuchungen zur Klärung des Herzfehlers. Zu diskutieren ist allerdings auch die Frage, ob die erythropoietische Aktivität dieser Kinder durch die gemeinsame Anforderung: Hypoxiekompensation plus Wachstumsausgleich vorübergehend überfordert sein könnte.

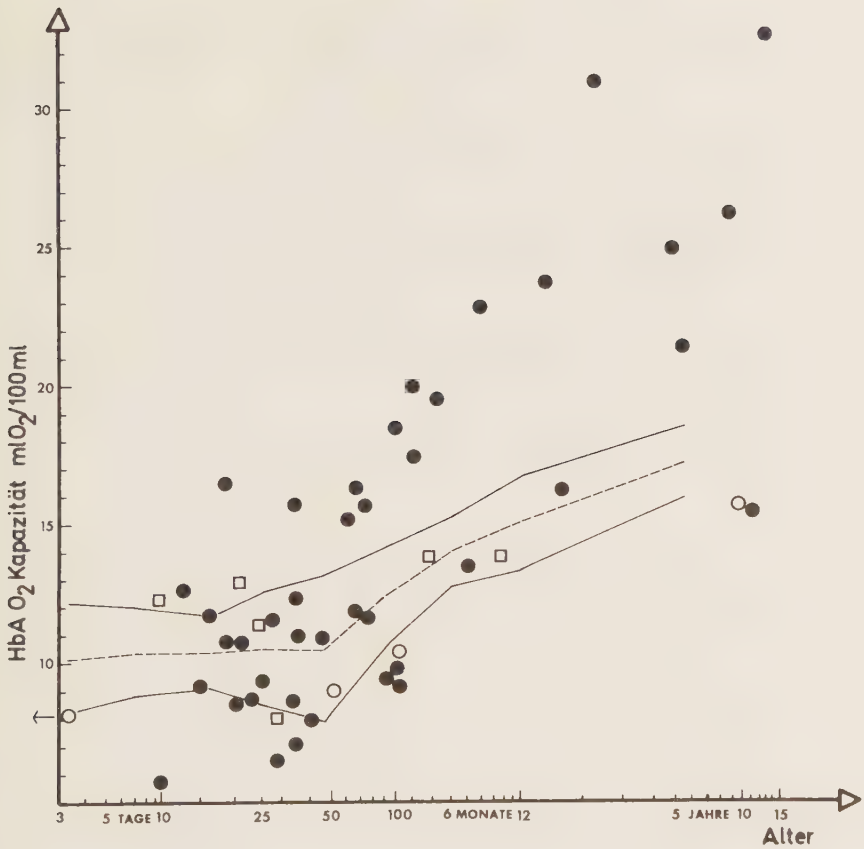
Bei schnell wachsenden Säugetieren kommt die "Trimenonreduktion" bekanntlich als Folge der beschleunigten Blutvolumenausdehnung zustande, mit der die erheblich gesteigerte Erythropoiese nicht Schritt halten kann (Halvorsen u. Halvorsen 1973; Riegel u. Ruhrmann 1964).



5. Die Hämoglobin-A-Sauerstoffkapazität des Blutes

Diese Größe wird hinsichtlich der O_2 -Abgabe als besonders effektiv angesehen (Delivoria-Papadopoulos et al 1971), da HbA im wesentlichen mit 2,3-DPG reagiert. Ich werde später darauf eingehen.

Wie aus Abbildung 5 ersichtlich wird, liegen die Werte der Kinder mit cyanotischen Herzfehlern in den ersten zwei Monaten eher im unteren Normalbereich. Erst nach dem ersten Trimenon ist die O_2 -Kapazität des HbA dieser Kinder deutlich höher. Der unerwartete Befund während der ersten drei Monate ist darauf zurückzuführen, daß der HbF-Anteil offensichtlich bei den untersuchten cyanotischen Kindern langsamer abnahm als bei den gesunden Säuglingen. Es dürfte sich dabei allerdings um einen Zufallsbefund handeln, denn eine solche Verzögerung wird von Betke (1959) verneint.



(Abb. 5) Die Änderung der Hämoglobin-A-Sauerstoffkapazität im Laufe der ersten 15 Lebensjahre.
Symbole siehe Abbildung 1.

B. Der Einfluß anhaltender Hypoxämie auf die
 O_2 -Kapazität, Acidität, 2,3-DPG-Konzentra-
tion und die O_2 -Affinität des Blutes

1. Der Einfluß der Hypoxämie auf die O_2 -Kapazität

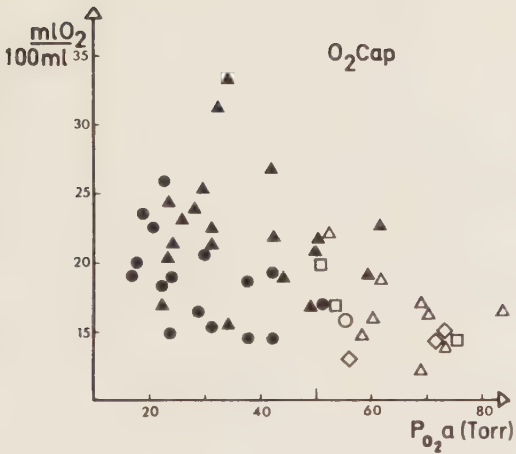
a) Abhängigkeit der O_2 -Kapazität vom O_2 -Partial-
druck im arteriellen Blut

Chronischer Sauerstoffmangel ruft bekanntlich eine Erhöhung der Sauerstoffkapazität hervor, wie der Aufenthalt in großen Höhen zeigt.

Eine arterielle Hypoxie, verursacht durch kurzschlußbildende Fehler im Kreislauf, lag bei unseren Kindern vor.

Abbildung 6 zeigt die Abhängigkeit der O_2 -Kapazität vom O_2 -Partialdruck. Wie man erkennt, nimmt die O_2 -Kapazität erwartungsgemäß (z.B. Husson und Otis 1957) um so mehr zu, je geringer der O_2 -Partialdruck im Blut gemessen wurde (Riegel und Versmold 1973).

Dabei sind Kinder, deren HbF-Anteil unter 30% abgefallen ist, mehr begünstigt, als solche mit höheren Anteilen von HbF. Diese Tatsache kann man darauf zurückführen, daß die Kinder mit höheren HbF-Anteilen sich vornehmlich im Stadium der Trimenonreduktion, der Abnahme ihres Hb-Gehalts, befinden. Dies ist bereits zuvor diskutiert worden.



(Abb. 6) Beziehung zwischen der Sauerstoffkapazität und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck des Blutes der untersuchten Kinder unter Berücksichtigung ihres unterschiedlichen HbF-Anteils.

▲ Kinder mit cyanotischen Herzfehlern und HbF-Anteilen von 30% und weniger.

● Kinder mit cyanotischen Herzfehlern und HbF-Anteilen von mehr als 30%.

△ Kinder mit acyanotischen Herzfehlern und HbF-Anteilen von 30% und weniger.

○ Kinder mit acyanotischen Herzfehlern und HbF-Anteilen von mehr als 30%.

◇ Gesunde Kinder mit HbF-Anteilen von 30% und weniger.

□ Gesunde Kinder mit HbF-Anteilen von mehr als 30%.

b) Abhängigkeit der O_2 -Kapazität vom arteriellen O_2 -Gehalt

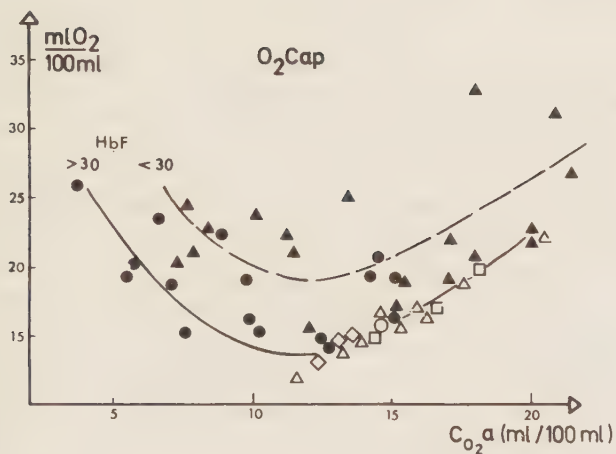
Die Abhängigkeit der O_2 -Kapazität vom arteriellen O_2 -Gehalt stellt Abbildung 7 dar.

Man sieht, daß die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff aufzunehmen, von einem arteriellen O_2 -Gehalt von etwa 13 ml O_2 /100 ml an abwärts immer größer wird. Im Mittel weisen die Kinder mit cyanotischen Herzfehlern und weniger als 30% HbF eine um etwa 5 Vol % höhere Sauerstoffkapazität auf, als die Kinder mit HbF-Werten über 30%.

Die mögliche Ursache dafür ist im vorhergehenden Abschnitt erläutert.

Oberhalb 13 ml O_2 -Gehalt/100 ml Blut ist wiederum ein Anstieg der O_2 -Kapazität zu verzeichnen.

Für die Kinder mit HbF-Anteilen über 30% ist dies mit der Trimenonreduktion zu erklären, bei den älteren Kindern erscheint es möglich, daß er zum Teil durch hämodynamische Faktoren des Grundleidens bedingt ist.



(Abb. 7) Beziehung zwischen der Sauerstoffkapazität und dem arteriellen Sauerstoffgehalt des Blutes der untersuchten Kinder.
Symbole siehe Abbildung 6.
Eingetragene Linien sind mit der Hand gezeichnet.

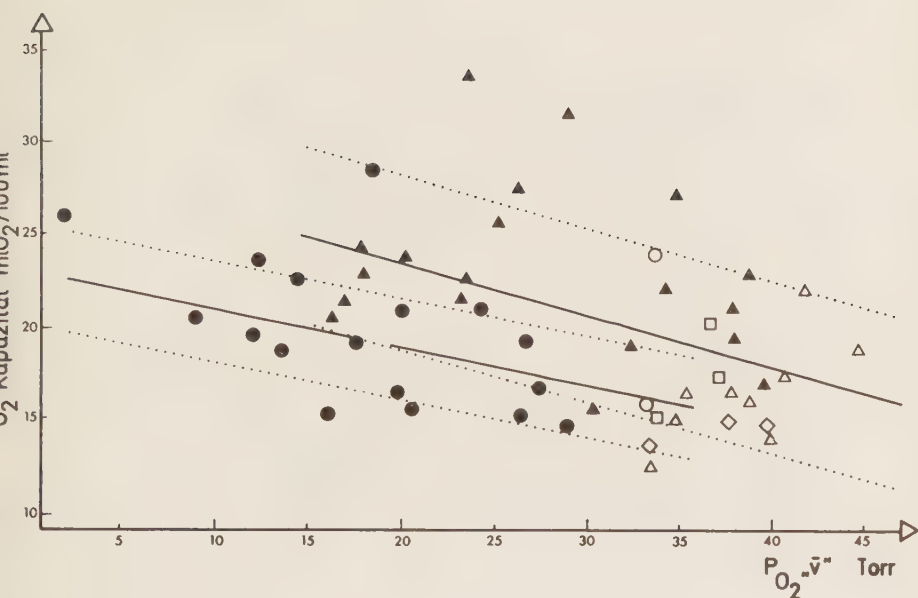
c) Abhängigkeit der O_2 -Kapazität vom "venösen"
 O_2 -Partialdruck

Über das Ausmaß der Hypoxie gibt eher der pO_2 am Ende der Kapillare Aufschluß als der pO_2 im arteriellen Blut. Als ein hierfür relevanter Parameter ist der pO_2 im gemischt-venösen Blut anzusehen.

Die Abhängigkeit der O_2 -Kapazität von dieser berechneten Größe zeigt Abbildung 8.

Wie man sieht, lassen sich lineare Regressionen berechnen (vgl. Tab. III). Auch bei dieser Darstellung kommen der unterschiedliche O_2 -Gehalt von jüngeren und älteren Säuglingen - die Differenz beträgt auch hier rund 5 ml O_2 /100 ml Blut - und wahrscheinlich eine unterschiedliche erythropoetische Reaktion zum Ausdruck:

Mit fallendem $pO_2\bar{v}$ erhöht sich zwischen 40 und 15 Torr $pO_2\bar{v}$ die O_2 -Kapazität des Blutes von Kindern mit cyanotischen Herzvitien und mehr als 30% HbF um durchschnittlich 5 ml O_2 /100 ml Blut (untere Kurve); dagegen erhöht sie sich zwischen 40 und 15 Torr um etwa 7 ml O_2 /100 ml Blut, wenn die HbF-Anteile kleiner als 30% sind (obere Kurve).



(Abb. 8) Beziehung zwischen der Sauerstoffkapazität und dem "venösen" Sauerstoffpartialdruck des Blutes der untersuchten Kinder (Berechnung S. 9). Symbole siehe Abbildung 6.

Die weiter nach links gezogenen Linien stellen die Regressionslinie und deren mittlere Standardabweichung der Wertpaare dar, deren HbF-Anteile größer als 30% gemessen wurden.

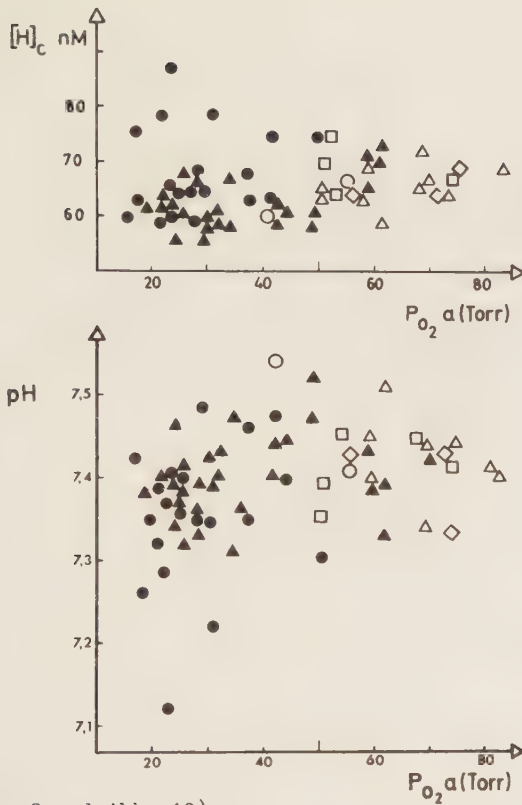
Die nach rechts gezogenen Linien sind die Regressionslinien und deren mittlere Standardabweichung der Wertpaare, deren HbF-Anteile mit 30% und weniger gemessen wurden.

2. Der Einfluß der Hypoxämie auf die Acidität

a) Abhängigkeit der Acidität vom arteriellen O₂-Partialdruck

Der Oxygenierungsgrad des Hämoglobins bleibt nicht ohne Einfluß auf den aeroben Stoffwechsel und damit auf die intraerythrocytäre Wasserstoffionen-Konzentration.

Dies zeigt Abbildung 9. Man erkennt, daß von einem arteriellen pO₂-Wert von 40 Torr an abwärts steigende Wasserstoffionen-Konzentrationen im Erythrocyten auftreten bzw. fallende Blut-pH-Werte (Abb. 10). Dies erfolgt unabhängig von den vorherrschenden HbF-Fractionen.



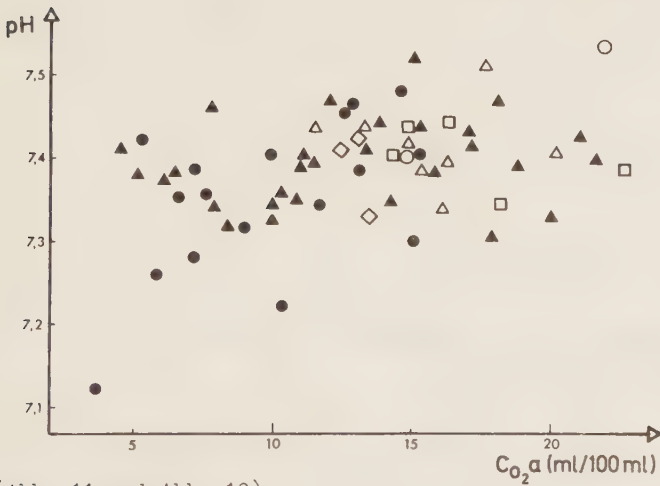
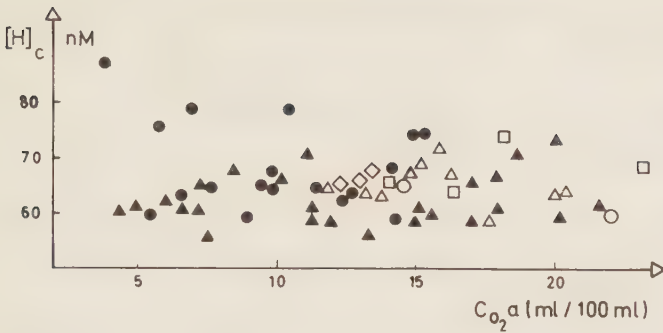
(Abb. 9 und Abb. 10)

Beziehung zwischen der Wasserstoffionen-Konzentration in den Erythrozyten ($[H^+]_c$) bzw. dem Blut-pH und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck.

Symbole siehe Abbildung 6.

b) Abhängigkeit der Acidität vom arteriellen
O₂-Gehalt

Den arteriellen Sauerstoffgehalt und seinen Einfluß auf die intraerythrocytäre Wasserstoffionen-Konzentration stellt Abbildung 11 dar. Mit sinkendem O₂-Gehalt erhöht sich die Wasserstoffionen-Konzentration im Erythrocyten. Der Blut-pH-Wert wird in unserem Kollektiv erst bei O₂-Gehalten von unter 12 ml/100 ml unter 7,3 gesenkt. Siehe dazu Abbildung 12.



(Abb. 11 und Abb. 12)

Beziehung zwischen der Wasserstoffionen-Konzentration in den Erythrozyten bzw. dem Plasma-pH und dem arteriellen Sauerstoffgehalt.
Symbole siehe Abbildung 6.

3. Der Einfluß der Hypoxämie auf die 2,3-DPG-Konzentration

a) Abhängigkeit der 2,3-DPG-Konzentration vom arteriellen O_2 -Partialdruck

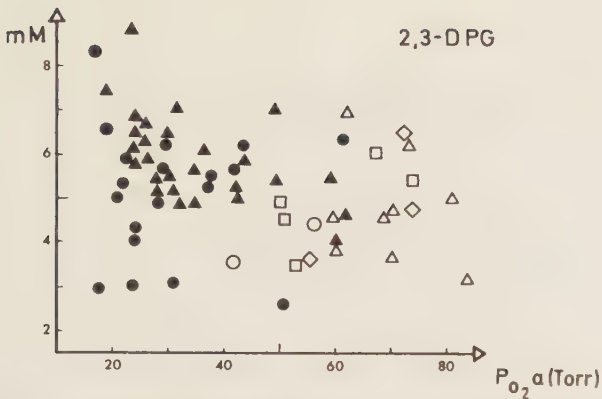
Abbildung 13 zeigt die Abhängigkeit der 2,3-DPG-Konzentration vom arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Daraus wird deutlich, daß Kinder mit cyanotischen Herzfehlern bei Verminderung des arteriellen pO_2 -Wertes steigende 2,3-DPG-Konzentrationen aufweisen.

Dies bestätigen Befunde beim Erwachsenen, die Edwards et al. 1968 erhoben.

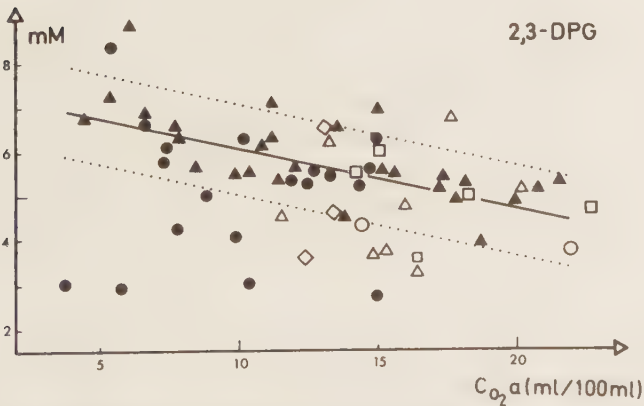
Von dieser Korrelation gibt es jedoch funktionell bedeutsame Ausnahmen. Diese hängen von der Acidität ab, d.h., bei hoher Acidität im Erythrozyten wird weniger 2,3-DPG gebildet. Die Reaktion indessen ist unabhängig vom Anteil an HbF.

b) Abhängigkeit der 2,3-DPG-Konzentration vom arteriellen O_2 -Gehalt

Ein ähnliches Bild vermittelt die Beziehung zwischen der 2,3-DPG-Konzentration im Erythrozyten und dem arteriellen O_2 -Gehalt. In Abbildung 14 ist diese Abhängigkeit durch die eingezeichnete Regressionslinie (vgl. Tab. III) verdeutlicht, für deren Berechnung allerdings nur Proben mit Wasserstoffionen-Konzentration unter 78 nM berücksichtigt wurden. Abweichende Werte sind wiederum auf eine hohe Acidität zurückzuführen.



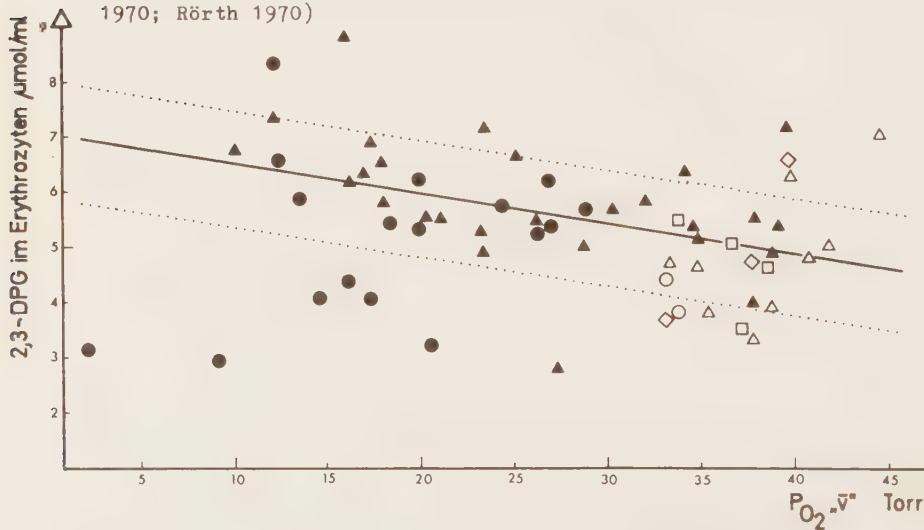
(Abb. 13) Beziehung zwischen der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration in den Erythrozyten und dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck im Blut der untersuchten Kinder.
Symbole siehe Abbildung 6.



(Abb. 14) Beziehung zwischen der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration in den Erythrozyten und dem arteriellen Sauerstoffgehalt im Blut der untersuchten Kinder. Die eingezeichnete Regressionslinie und deren Standardabweichung (gepunktete Linien) gelten für alle untersuchten Kinder mit Ausnahme jener, welche eine höhere H^+ -Konzentration als 75 nM in ihren Erythrozyten aufwiesen.

c) Abhängigkeit der 2,3-DPG-Konzentration vom
"venösen" O_2 -Partialdruck

Der Einfluß des berechneten pO_2 -Wertes im gemischt-venösen Blut auf die 2,3-DPG-Konzentration ist aus Abbildung 15 zu ersehen. Es erfolgt eine lineare Erhöhung der Konzentration von 2,3-DPG mit fallendem $pO_2^{\bar{v}}$ (berechnet für Wasserstoffionen-Konzentrationen im Erythrozyten, die kleiner als 78 nM sind). Bei erhöhter Wasserstoffionen-Konzentration liegen die Werte deutlich darunter. Dies zeigt an, daß der Aciditätsgrad der Erythrozyten von zentraler Bedeutung ist (Asakura et al. 1966; Astrup et al. 1970; Röhrth 1970)



(Abb. 15) Beziehung zwischen der 2,3-Diphosphoglyzerat-Konzentration in den Erythrozyten und dem "venösen" Sauerstoffpartialdruck. Die eingezeichnete Regressionslinie und einfache Standardabweichung wurden für jene Wertpaare berechnet, deren H^+ -Konzentrationen in den Erythrozyten nicht höher als 78 nM gemessen wurden.

4) Abhängigkeit der 2,3-DPG-Konzentration von
der Wasserstoffionen-Konzentration

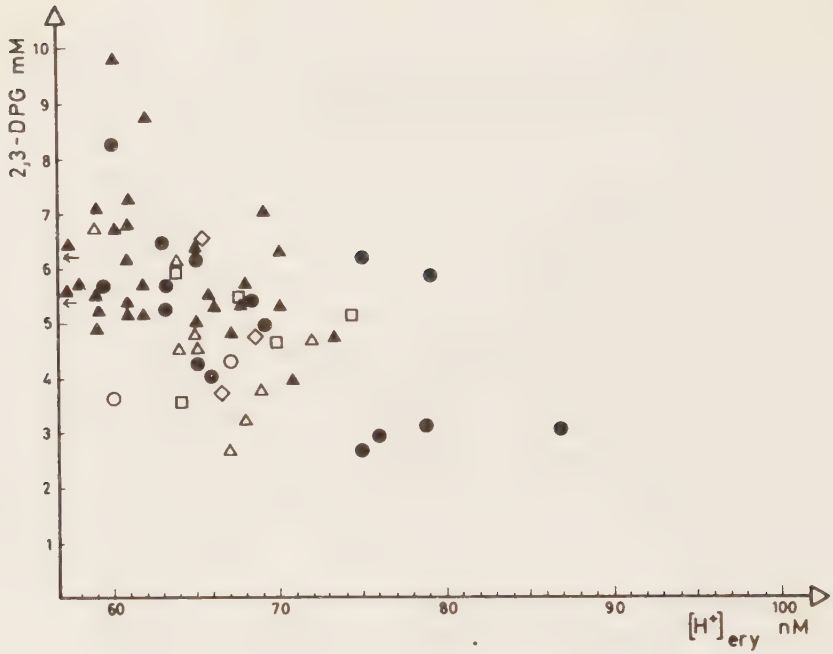
Aus Abbildung 16 geht schließlich das Verhältnis der 2,3-DPG-Konzentration zur Wasserstoffionen-Konzentration im Erythrozyten hervor. Je höher die Wasserstoffionen-Konzentration gemessen wird, desto niedrigere Werte findet man bei der 2,3-DPG-Konzentration.

Dabei ist der Anteil an fetalem HbF ohne Einfluß auf die Höhe der 2,3-DPG-Konzentration. Ebenso ist keine Auswirkung von Seiten der Sauerstoffsättigung auf die Höhe der 2,3-DPG-Konzentration zu erkennen.

Eine Regulierung der 2,3-DPG-Konzentration erfolgt somit über die intraerythrozytäre Wasserstoffionen-Konzentration.

Zusammenfassend kann man sagen:

Die wichtigsten Faktoren, die den Stoffwechsel des 2,3-DPG beeinflussen, sind die Wasserstoffionen-Konzentration im Erythrozyten und der Oxygenierungsgrad des Hämoglobins, der einerseits mit der Acidität korreliert ist, andererseits die 2,3-DPG-Hb-Bindung beeinflußt (Uski et al. 1970).



(Abb. 16) Beziehung zwischen der 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration in den Erythrozyten und der Wasserstoffionen-Konzentration in den Erythrozyten.

Symbole siehe Abbildung 6.

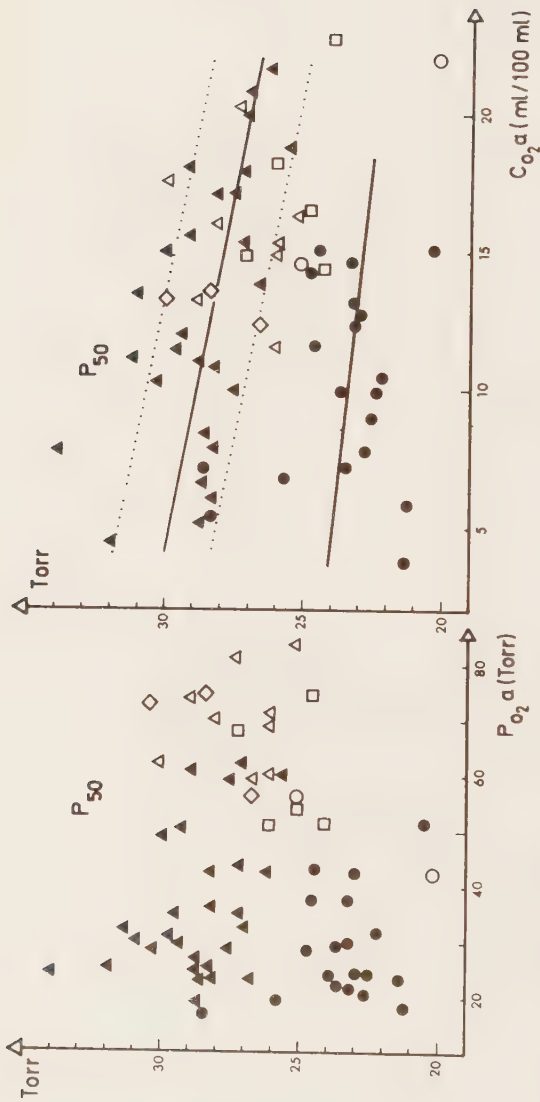
4. Der Einfluß der Hypoxämie auf die O_2 -Affinität

a) Abhängigkeit des P_{50} -Wertes vom arteriellen O_2 -Partialdruck

Abbildung 17 zeigt den P_{50} -Wert in Abhängigkeit vom arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Erst bei genauer Betrachtung sieht man gewisse Abhängigkeiten: Man erkennt, daß die P_{50} -Werte umso mehr steigen, je niedriger der arterielle pO_2 ermittelt wurde, sofern der HbF-Anteil unter 30% liegt. Bei höheren HbF-Anteilen ist eine solche Beziehung nicht festzustellen. Zu entsprechenden Ergebnissen kamen bei älteren Kindern Morse et al. 1950. Werte von jüngeren Säuglingen mit arterieller Hypoxämie liegen m.W. nicht vor.

b) Abhängigkeit des P_{50} -Wertes vom arteriellen O_2 -Gehalt

Eindeutige Zuordnungen lassen sich darstellen, wenn man den P_{50} -Wert auf den arteriellen Sauerstoffgehalt bezieht, wie es in Abbildung 18 geschehen ist. Hierbei sieht man den steigenden P_{50} -Wert mit fallendem O_2 -Gehalt in den Proben mit zu vernachlässigenden HbF-Anteilen, jedoch keinen sicheren Zusammenhang bei höherem HbF-Gehalt. Bemerkenswert ist der vertikale Abstand von rund 6 Torr zwischen beiden Kollektiven. Die Ursache dafür liegt vor allem in der unterschiedlichen Reaktion zwischen 2,3-DPG und den vorherrschenden Hb-Fraktionen.



(Abb. 17 und Abb. 18)

Beziehung der Sauerstoffaffinität (P_{50}) zum arteriellen Sauerstoffpartialdruck (Abb. 17) und zum arteriellen Sauerstoffgehalt (Abb. 18).

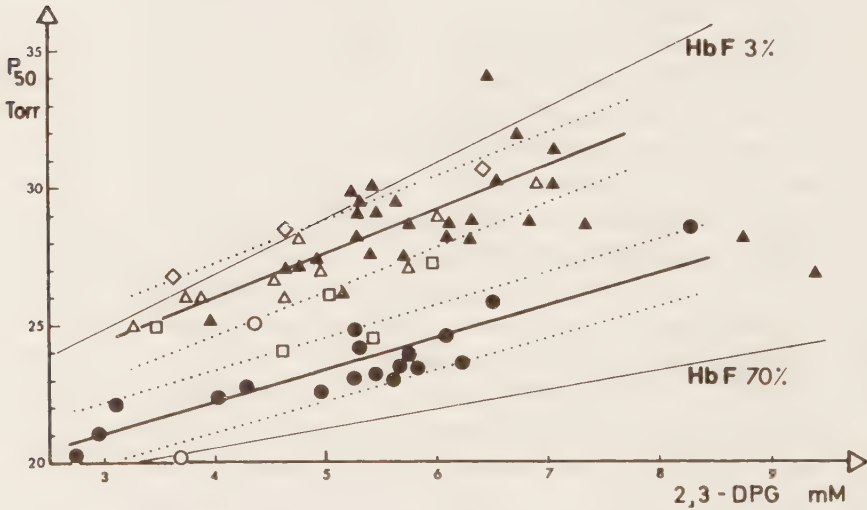
In Abbildung 18 stehen die oberen drei Linien für die Regression und die mittlere Standardabweichung der Kinder mit HbF-Anteilen unter 30%, die untere Linie für Kinder mit mehr als 30% HbF in ihrem Blut. Symbole siehe Abbildung 6.

C. Das fetale Hämoglobin, die 2,3-DPG-Konzentration
und die O₂-Affinität

Steigende Konzentrationen von 2,3-DPG bewirken, durch dessen allosterischen Effekt auf das Hämoglobinmolekül, ein Ansteigen des P₅₀-Wertes (Minakami 1969, Oski et al. 1970). Das HbF₀-Molekül bindet allerdings weniger 2,3-DPG als HbA₁, das HbF₁-Molekül kein 2,3-DPG (Bunn und Briehl 1970; De Verdier und Garby 1969; Seifert 1972). Die HbF₁-Fraktion macht etwa 20/100 des gesamten fetalen Hämoglobins aus. Die Bindung von 2,3-DPG an HbF beträgt etwa 35% der HbA₁-Bindung. Dadurch erklärt sich der verringerte Einfluß des DPG auf den P₅₀ in Gegenwart von HbF. Wir erwarten demnach entsprechende Verhältnisse bei unseren Säuglingen.

Abbildung 19 zeigt die Abhängigkeit des P₅₀-Wertes vom 2,3-DPG bei Individuen mit verschiedenen HbF-Anteilen. Die Regressionslinien der Wertpaare, bei denen mehr als 30% HbF-Anteile gefunden wurden, verlaufen flacher als diejenigen von Wertpaaren mit weniger als 25% HbF. Die Kurven stimmen gut überein mit den von Versmold et al. errechneten Regressionen (HbF 3% und HbF 70%), die ebenfalls in den Abbildungen eingetragen sind, und bestätigen im übrigen Ergebnisse von Delivoria-Papadopoulos et al 1971, Orzalesi und Hay 1971; Tyuma und Shimizu 1969. Der Einfluß des HbA/HbF-Verhältnisses auf den P₅₀-Wert kann aber nur bis zum Ende des ersten halben Lebensjahres Geltung besitzen, da nach dieser Zeit das

HbF durch das adulte HbA fast ganz ersetzt ist. Ab diesem Zeitpunkt ist eine altersunabhängige Beeinflussung des P_{50} -Wertes durch DPG-Konzentrationsänderungen gegeben.



(Abb. 19) Beziehung der Sauerstoffaffinität zur 2,3-Diphosphoglycerat-Konzentration in den Erythrozyten. Symbole siehe Abbildung 6. Die eingezeichneten Regressionslinien und die mittlere Standardabweichung (obere Linien) stehen für Kinder mit weniger als 25% HbF; die unteren Linien für Kinder, in deren Blut mehr als 30% HbF gemessen wurde. Außerdem sind noch Regressionslinien der von Versmold erarbeiteten Werte eingetragen. Sie sind mit HbF 3% und HbF 70% bezeichnet.

D. Welchen Einfluß haben Änderungen der O_2 -Affinität und der O_2 -Kapazität auf die Gewebeoxygenierung bei arterieller Hypoxämie?

In den vorausgehenden Abschnitten wurden die O_2 -Kapazität und die O_2 -Affinität, definiert durch den P_{50} -Wert, und ihre Anpassung an eine arterielle Hypoxämie als wichtigste Größen der O_2 -Transportfunktion des Blutes dargestellt. Dabei wurde deutlich, daß die P_{50} -Anpassung an Hypoxämie in Gegenwart von HbF merklich eingeschränkt ist. Aus diesem Grund haben Delivoria-Papadopoulos et al. 1971 sowie Duc und Engel 1971 in solchen Situationen den Ersatz von fetalen durch adulte Erythrozyten durch Austauschtransfusion als therapeutische Maßnahme empfohlen. Im Gegensatz dazu versuchten Turek et al. 1973 in einer theoretischen Studie den Nachteil einer erniedrigten O_2 -Affinität für die Gewebeoxygenierung für den Fall der Höhenanpassung zu belegen.

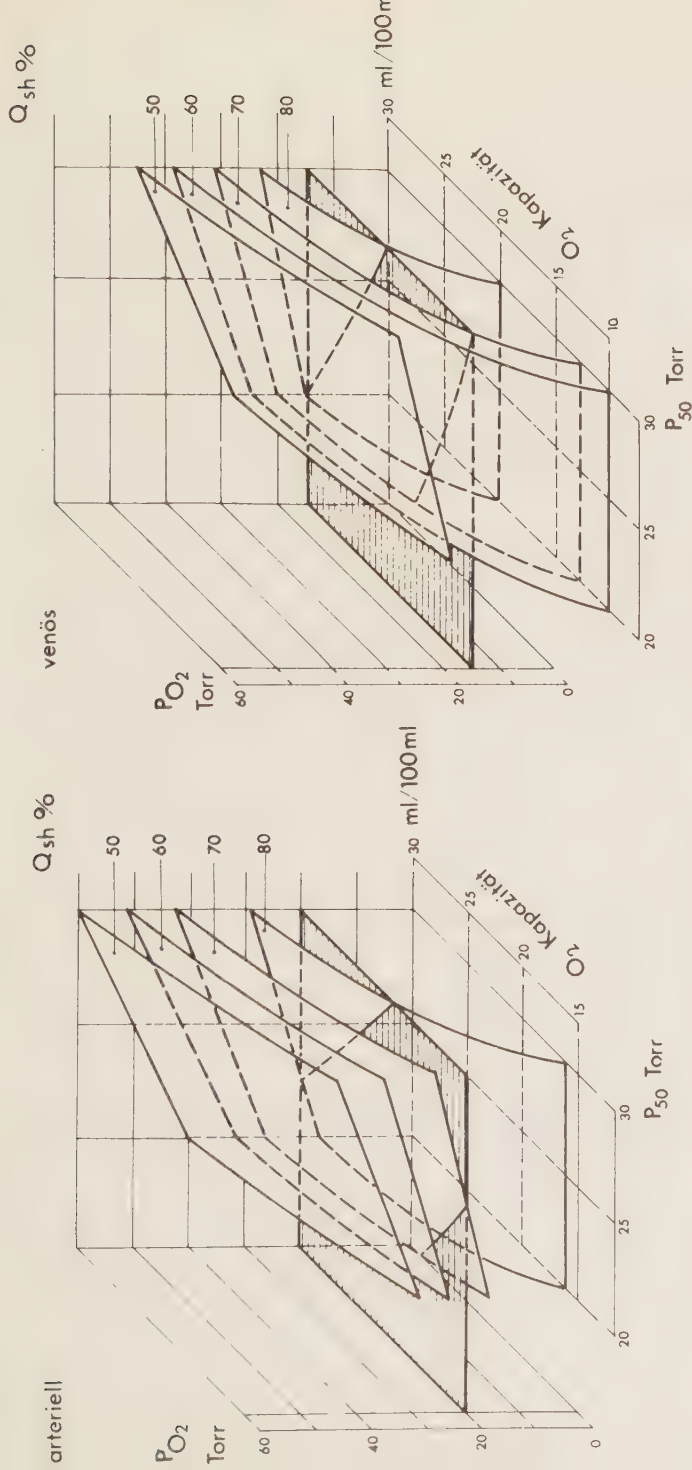
Es erhebt sich daher die Frage, ob und in welchem Umfang P_{50} -Änderungen bei Shunt-Hypoxämie vor- oder nachteilig hinsichtlich der O_2 -Versorgung der Gewebe sind. Solche Berechnungen liegen m.W. für definierte Rechts-Links-Kurzschlußvolumina bisher nicht vor.

Für 50, 60, 70 und 80% venoarteriellen Kurzschluß wurden die arteriellen und venösen PO_2 -Werte bei sich ändernder O_2 -Affinität und O_2 -Kapazität berechnet. Die Ergebnisse stehen in Tabelle IV bzw. in Abbildung Es zeigt sich, daß Änderungen der O_2 -Affinität und der O_2 -Kapazität sich unterschiedlich auswirken. Bei niedrigen Kurzschlußvolumina ist ein Einfluß der O_2 -Affinität deutlich nachweisbar. Bei 50% Shunt steigt z.B. der venöse PO_2 -Wert um denselben Betrag bei einer Zu-

nahme des P_{50} -Wertes von 20 auf 30 Torr (O_2 -Kapazität konstant 15 Vol%) wie bei einer Zunahme der O_2 -Kapazität von 15 auf 30 Vol% (bei unverändertem P_{50} 20 Torr). Je höher der Shuntanteil steigt bzw. je weiter dadurch der arterielle PO_2 -Wert in den steilen Teil der O_2 -Bindungskurve gerät, desto mehr überwiegt der Einfluß der O_2 -Kapazität den der O_2 -Affinität. Bei 70% Shunt steigt der venöse PO_2 -Wert um denselben Betrag bei einer Zunahme des P_{50} -Wertes von 20 auf 30 Torr wie bei einer Zunahme der O_2 -Kapazität von 15 auf 18,5 Vol%.

Verallgemeinernd läßt sich sagen: Bei mäßiger arterieller Hypoxämie kann man in seine funktionellen Betrachtungen die O_2 -Affinität als effektiven Anpassungsmechanismus einbeziehen, vorausgesetzt HbA überwiegt HbF. Bei erheblicher arterieller Hypoxämie ist dagegen auf eine ausreichende O_2 -Kapazität zu achten, wobei es gleichgültig ist, ob HbF vorhanden ist oder nicht.

Welche praktischen Folgerungen kann man hieraus für die Shunt-Hypoxie ziehen? Die Größe des veno-arteriellen Kurzschlusses läßt sich relativ einfach mit dem sog. Hyperoxietest (Methode z.B. bei Hickl u. Riegel 1974) feststellen. Wenn man 15 Torr PO_2 als untere Toleranzgrenze im venösen Blut ansieht (darunter ist mit zentralnervösen Ausfallerscheinungen zu rechnen, Wenner 1960), dann ist beim Neugeborenen bei 60% Rechts-Links-kurzschluß eine O_2 -Kapazität von mindestens 15 Vol% (entspricht etwa 11 g% Hb) für eine ausreichende Gewebeeröxygenierung notwendig, bei 70% Shunt 20 Vol% (14,5 g% Hb) und bei 80% Shunt 30 Vol% (22 g% Hb). Ab 5. Monat genügen hingegen bei 60% Shunt bereits 12 Vol% O_2 -Kapazität (etwa 9 g% Hb), bei 70% Shunt 16 Vol% (12 g% Hb) und bei 80% Shunt 23 Vol% (etwa 17 g% Hb).



(Abb. 20 und Abb. 21) Einfluß von O_2 -Affinität (P_{50}) und O_2 -Kapazität bei verschiedenen Rechts-Links-Kurzschlußvolumina (Q_{sh}) auf den O_2 -Partialdruck im arteriellen und venösen Blut.

V. Zusammenfassung

Bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (37 cyanotischer und 11 acyanotischer Art) wurden für den Sauerstofftransport wichtige Parameter des Blutes bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit denen gesunder Individuen verglichen, wobei sich keine sicherbaren Unterschiede zwischen den Kindern mit acyanotischen Vitien und den Herzgesunden ergaben. Die wesentlichen Abweichungen von den normalen Verhältnissen ließen sich auf die Hypoxämie zurückführen.

Die O_2 -Kapazität war, proportional dem Hypoxämiegrad, bei den cyanotischen Kindern höher als bei den acyanotischen. Bei älteren Säuglingen und Kindern war die reaktive Hämoglobinvermehrung stärker ausgeprägt als bei jungen Säuglingen. Die sog. Trimenonreduktion, d.h. die Abnahme der Hämoglobinkonzentration nach der Geburt, war auch bei den cyanotischen Individuen nachweisbar, wenngleich auf einem höheren Niveau als unter Normoxiebedingungen. Der für die O_2 -Affinität des Hämoglobins verantwortliche allosterische Effektor 2,3-Diphosphoglycerat im Erythrozyten wurde proportional dem Hypoxämiegrad erhöht gefunden. Die in der Literatur beschriebene Abhängigkeit der 2,3-DPG-Konzentration von der Wasserstoffionen-Konzentration ließ sich bestätigen; bei Acidose findet sich weniger 2,3-DPG als bei Alkalose. Dem 2,3-DPG gemäß war der P_{50} -Wert des Blutes - er wird, als Maß der O_2 -Affinität, aus Vergleichsgründen bei pH

7,4 und 37°C angegeben - erhöht. In den ersten 2 Lebensmonaten wurde dieser Anpassungsprozeß jedoch häufig vermißt. Dies ließ sich bei den untersuchten Säuglingen im wesentlichen auf 2 Gründe zurückführen: 1. auf einen altersbedingt hohen Anteil des Blutes an fetalem Hämoglobin; 2,3-DPG aber - die vorliegende Untersuchung bestätigt entsprechende Literaturangaben - hat einen verminderten allosterischen Effekt auf HbF. Somit erhöht sich bei gleicher 2,3-DPG-Konzentration der P_{50} -Wert überwiegend HbF-haltigen Blutes weniger als der adulten Blutes (HbF ist nach etwa 5 Monaten fast gänzlich durch bleibendes HbA ersetzt). 2. Die Wasserstoffionen-Konzentration im Erythrozyten fand sich bei cyanotischen Kindern im 1. Lebensmonat meist über dem Normalbereich und mehrfach sogar im acidotischen Bereich, was auf einen vermehrt anaeroben Stoffwechsel in dieser Periode hinweist: Die H^+ -Ionen-Konzentration war umso höher, je niedriger der arterielle O_2 -Partialdruck bzw. O_2 -Gehalt ermittelt wurde.

Arterielle Hypoxämie bedingt demnach 2 adaptive Prozesse des Blutes: Hämoglobinvermehrung und, über eine Vermehrung des 2,3-DPG, O_2 -Affinitätsabnahme. Beide Anpassungsvorgänge sind in den ersten Wochen nach der Geburt offensichtlich begrenzt. In einem abschließenden Kapitel wird dargelegt, daß bei Shunthypoxämie der Effekt der kompensatorischen O_2 -Affinitätsabnahme umso weniger zum Tragen kommt, je ausgeprägter die venöse Beimischung zum arteriellen Blut ist. Bei cyanotischen Kindern ist es, wenn die Gewebeoxygenierung angemessen sein soll, vorzuziehen, auf eine ausreichende Hämoglobinkonzentration zu achten. Minimalwerte für verschiedene Kurzschlußvolumina werden angegeben.

Literatur

1. ASAKURA, T., Y. SATO, S. MINAKAMI, H. YOSHIKAWA:
p_H-dependency of 2,3-diphosphoglycerate in red blood cells.
Clin. Chim. Acta 14: 840 (1966a)
ASAKURA, T., Y. SATO, S. MINAKAMI, H. YOSHIKAWA:
Effect of deoxygenation of intracellular hemoglobin on red cell glycolysis.
J. Biochem. (Tokyo) 5: 524 (1966b)
2. ASTRUP, P., M. RÖRTH, C. THORSHAUGE:
Dependency on acid-base status of ox_vhemoglobin dissociation and 2,3-diphosphoglycerate level in human erythrocytes. II. In vivo studies.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 26: 47 (1970)
3. BARTELS, H., H. HARMS:
O₂-Dissoziationskurven des Blutes von Säugetieren (Mensch, Katze, Schwein, Rind und Schaf)
Arch. Ges. Physiol. 268: 334 (1959)
4. BETKE, K.:
Haushalt und Regulation des Blutfarbstoffs im Kindesalter.
Arch. Kinderheilk. 159, Heft 1, (1959)
5. BETKE, K., H.R. MARTI, I. SCHLICHT:
Estimation of small percentages of fetal hemoglobin
Nature 184: 1877 (1959)
6. BÜCHER, Th., W. LUH, D. PETTE:
Einfache und zusammengesetzte optische Teste mit Pyridinnucleotiden.
Handb. physiol.-und pathol.-chem. Analyse
10. Auflage, Vol VI A
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1964 p. 292
7. BUNN, H.F., R.W. BRIEHL:
The interaction of 2,3-diphosphoglycerate with various human hemoglobins.
J. Clin. Invest. 49: 1088 (1970)
8. DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M., N.P. RONCEVIC, F.A. OSKI:
Postnatal changes on oxygen transport of term, premature, and sick infants: the role of red cell 2,3-diphosphoglycerate an adult hemoglobin.
Pediat. Res. 5: 235 (1971)

9. DUC, G., K. ENGEL:
Hemoglobin-oxygen affinity and erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate (DPG) content in hyaline membrane disease and cardiac malformations. In:
HUNTINGFORD, P.J. et al. (Eds): Perinatal medicine. Basel-München-Paris-London-NewYork-Sidney: S. Karger 1971, pp. 266-268.
10. EATON, J.W., A.J. BREWER:
The relationship between red cell 2,3-diphosphoglycerate and levels of hemoglobin in the human.
Proc. nat. Acad. Sci (Wash.) 61: 756 (1968)
11. EDWARDS, M.J., M.J. NOVY, C.L. WALTERS, J. METCALFE:
Improved oxygen release: An adaption of mature red cells to hypoxia.
J. Clin. Invest. 47: 1851 (1968)
12. FORTIER, N.L., C.R. VALERI:
Red-cell-mass deficits and erythrocyte 2,3-DPG levels.
Försvarsmedicin 5: 212 (1969)
13. HALVORSEN, K., S. HALVORSEN:
The "early anaemia": its relation to postnatal growth rate, milk feeding, and iron availability. Experimental study in rabbits.
Arch. Dis. Childh. 48: 842-849 (1973)
14. HICKL, E.-J., K. RIEGEL (Eds):
Angewandte Perinatologie.
München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1974.
15. HILPERT, P., R. FLEISCHMANN, D. KEMPE, H. BARTELS:
The Bohr-effect related to blood and erythrocyte pH.
Am. J. Physiol. 205: 337 (1963)
16. HJELM, M.:
The content of 2,3-diphosphoglycerate and some other phosphocompounds in human erythrocytes from healthy adults and subjects with different types of anaemia.
Försvarsmedicin 5: 219 (1969)
17. HUSSON, G., A.B. OTIS:
Adaptive value of respiratory adjustments to shunt hypoxia and to altitude hypoxia.
J. Clin. Invest. 36: 270 (1957)
18. KAUFMANN, W., J. KÖMPF, F. DÜRR:
Wasserstoffionenkonzentration von Erythrocyten im Kapillarblut bei Gesunden und Kranken mit Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts.
Zschr. ges. exp. Med. 142: 57 (1967)

19. LENFANT, C., J. TORRANCE, E. ENGLISH, C.A. FINCH,
C. REYNAFARJE, J. RAMOS, J. FAURA:
Effect of altitude on oxygen binding by hemoglobin
and on organic phosphate levels.
J. Clin. Invest. 47: 2652 (1968)
20. LINDERKAMP, O.:
Hämatologische und hämodynamische Daten von Kindern
mit angeborenen Herzfehlern unter besonderer Berücksichtigung
des Blutvolumens.
Inaug. Diss. München 1973
21. MINAKAMI, S.:
Effect of oxygen tension on glycolysis in
erythrocytes.
Försvarsmedicin 5:181 (1969)
22. MORSE, M., D.E. CASSELS, M. HOLDER:
The position of the oxygen dissociation curve of
the blood in normal children and adults.
J. Clin. Invest. 29: 1091 (1950)
23. ORZALESI, M.M., W.W. Hay:
The regulation of oxygen affinity of fetal blood.
I. In vitro experiments and results in normal infants.
Pediatrics 48: 857 (1971)
24. OSKI, F.A., M. DELIVORIA-PAPADOPOULOS:
The red cell 2,3-diphosphoglycerate, and tissue
oxygen release.
Pediatrics 77: 941 (1970)
25. OSKI, F.A., A.J. GOTTLIEB, W.W. MILLER, M. DELIVORIA-
PAPADOPOULOS:
The effect of deoxygenation of adult and fetal
hemoglobin on the synthesis of red cell 2,3-diphospho-
glycerate and its vivo consequences.
J. Clin. Invest. 49: 400 (1970)
26. RIEGEL, K., G. RUHRMANN:
Über die Atemgastransportfunktion des Blutes und
die Erythropoese junger Kaninchen.
Acta haemat. 32: 129-145 (1964)
27. RIEGEL, K., H. VERSMOLD, G. SEIFERT:
Blood oxygen affinity in infancy: the interaction
of fetal and adult hemoglobin, oxygen capacity, and
red cell hydrogen ion and 2,3-diphosphoglycerate
concentration.
Respir. Physiol. 18: 14 (1973)

28. RÖRTH, M.:
Dependency on acid-base status of blood of oxy-hemoglobin dissociation and 2,3-diphosphoglycerate level in human erythrocytes. I. In vitro studies on reduced and oxygenated blood.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 26: 43 (1970)
29. ROSENTHAL, A., W.C. MENTZER, E.B. EISENSTEIN, D.G. NATHAN, N.M. NELSON, A.S. NADAS:
The role of red blood cell organic phosphates in adaption to congenital heart disease.
Pediatrics 47: 537 (1971)
30. RUDOLPH, A.M.:
Metabolic and hemodynamic adjustments to hypoxia in infancy.
Bull. New York Acad. Med. Second Series, 42: 982 (1966)
31. SEIFERT, G.:
Fetales Hämoglobin und 2,3-Diphosphoglycerat als determinierende Faktoren der O₂-Transportfunktion des Blutes im ersten Lebensjahr.
Inaugural-Diss. München 1972
32. TORRANCE, J., P. JACOBS, A. RESTREPO, J. ESCHBACH, C. LENTFANT, C.A. FINCH:
Intraerythrocytic adaption to anemia.
New Engl. J. Med. 283: 165 (1970)
33. TUREK, Z., F. KREUZER, L.J.C. HOOFD:
Advantage or disadvantage of a decrease of blood oxygen affinity for tissue oxygen supply at hypoxia.
Pflügers Arch. 342: 185-197 (1973)
34. TYUMA, I., K. SHIMIZU:
Different response to organic phosphates of human fetal and adult hemoglobins.
Arch. Bioch. Biophys. 129: 404 (1969)
35. DE VERDIER, Ch., L. GARBY:
Low binding of 2,3-diphosphoglycerate to hemoglobin F.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 23: 149 (1969)
36. WENNER, J.:
Blood oxygen tension determination for the recognition of hypoxia in newborn babies and older infants.
Acta Paed. Scand. 49: 734-740 (1960)

VII Anhang

Abkürzungen für die Tabellen

<u>Symbole</u>	<u>Erklärung</u>	<u>Dimension</u>
2,3-DPG	2,3-Diphosphoglycerat	$\mu\text{mol/ml Ery}$
HbA	Erwachsenenähmoglobin	%von Gesamt-Hb
HbF	fetales Hämoglobin	" " " "
P_{O_2a}	arterieller Sauerstoff-Partialdruck	Torr
C_{O_2a}	arterieller Sauerstoffgehalt	ml O_2 /100 ml Blut
$P_{O_2} "v"$	gemischt-venöser Sauerstoff-Partialdruck, berechnet	Torr
S_{O_2}	Sauerstoffsättigung des Blutes	%
$O_2\text{Kap}$	Sauerstoffkapazität	ml O_2 /100 ml Blut
$HbA_{O_2}\text{Kap}$	Sauerstoffkapazität von HbA	$\frac{\text{ml } O_2}{100 \text{ ml Blut}} \cdot \frac{(100 - HbF)}{100}$
$[H^+]_e$	Wasserstoffionenkonzentration in den Erythrozyten	nmol/ L
"AVD"	"arterio-venöse Sauerstoffdifferenz", berechnet	ml O_2 /100 ml Blut
P_{50}	Sauerstoff-Halbsättigungsdruck, bei pH 7.4, 37°C	Torr
Q_{sh}	Rechts-Links-Kurzschlußvolumen	%

Fortsetzung der Abkürzungen

<u>Symbole</u>	<u>Erklärung</u>
T	Tage
J	Jahre
m	männlich
w	weiblich
ASD	Vorhofseptumdefekt
VSD	Ventrikelseptumdefekt
Fallot	Fallot'sche Tetralogie
Transp.	Transposition der großen Gefäße
Pulm. atr.	Pulmonalatresie
single ventr.	single ventricle
D. art. pers.	Ductus arteriosus persistens
Ao. isthm. sten	Aortenisthmusstenose
Ao. sten	Aortenstenose
Tricusp. atr.	Tricuspidalatresie
Stridor cong.	Stridor congenitus
Pulm. sten.	Pulmonalstenose
part. AV-Kanal	partieller Atrioventrikular-Kanal
wPW Syndr.	WPW Syndrom

Tabelle I - Daten der untersuchten Kinder

1.) Kinder mit überwiegenden Rechts-Links-Kurzschlüssen
bzw. mit Hypoventilation

Lfd. Nr.	Name	Geb.Datum	Geb.Gew. Gramm	Alter	Diagnose Herzkatheder
1	D.B.	24.12.70 w	3220	119 T	Fallot
2	H.H.	15.12.70 m	3450	189 T	Fallot
3	J.M.	6. 1.70 w	3600	489 T	Fallot
4	P.B.	24.12.65 m	2800	5 $\frac{4}{12}$ J	Fallot
5	A.B.	4.12.64 m	2400	6 $\frac{0}{12}$ J	Fallot
6	A.S.	3.09.62 w	4000	8 $\frac{8}{12}$ J	Fallot
7	C.H.	19.04.71 m	3600	9 T	Transposition
8	A.N.	10.03.71 m	3950	15 T	Transposition
9	A.G.	16.05.71 w	3100	18 T	Transposition
10	J.B.	30.10.70 m	3580	18 T	Transposition
11	C.R.	8.06.70 w	2790	32 T	Transposition
12	M.G.	23.01.71 m	4200	20 T	Transposition
13	A.B.	13.07.70 m	3050	36 T	Transposition
14	J.G.	31.03.70 m	3300	45 T	Transposition
15	B.	11.04.70 m	3100	65 T	Transposition

16	J.S.	3.08.72	m	4870	74 T 100 T	Transposition
17	E.S.	21.01.71	w	3000	159 T	Transposition single ventr.
18	R.B.	9.06.57	m	4000	13 ² / ₁₂ J	Transposition
19	A.H.	15.01.59	w	3320	2 ³ / ₁₂ J	Transposition D.art.pers
20	K.K.	1904.66	m	3150	4 ¹¹ / ₁₂ J 5 / J	Transposition
21	G.S.	14.04.71	m	2370	13 T	D.art.pers. Ao.isthm.sten.
22	K.A.	26.09.72	w	2700	23 T	ASD
23	A.A.	5.10.72	w	2430	29 T 75 T	VSD, ASD
24	E.S.	17.03.71	w	2950	34 T	D.art.pers.,VSD Pulm.atr.
25	M.B.	15.05.70	w	2700	34 T 45 T	VSD,Ao.sten.
26	D.S.	9.08.70	m		67 T	Tricusp.atr.
27	P.D.	8.08.70	w	3300	72 T	Tricusp.atr.
28	M.H.	23.08.72	w	3150	95 T	VSD Eisenmenger
29	J.W.	28.01.71	m	3500	103 T 108 T	VSD Pulm atr.
30	M.W.	17.09.70	w	1150	213 T 243 T	D.art.pers. Pulm.atr.
31	S.S.	11.04.70	w		225 T	Stridor cong.
32	H.P.	12.02.69	w	2960	1 ⁸ / ₁₂ J	VSD
33	E.J.	25.01.60	m	3200	10 ⁸ / ₁₂ J	Mucoviscidose
34	S.K.	21.02.58	m	3900	12 ¹ / ₁₂ J	Bronchiektasie

35	M.S.	24.03.70	m	3850	132 T	Transposition
36	M.K.	9.03.67	m	2800	3 6/12 J	D.art.pers. Pulm.atr.
37	A.S.	25.07.70	w	3200	34 T	D.art.pers. Pulm.atr.

2.) Kinder mit überwiegenden Links-Rechts-Kurzschlüssen.

Lfd. Nr.	Name	Geb.Datum		Geb.Gew. Gramm	Alter	Diagnose Herzkatheter
38	Y.E.	20.07.70	m	3200	1 T	VSD,Pulm.sten.
39	W.L.	25.08.70	m	3420	51 T	VSD, ASD
40	N.E.	15.07.70	w	1780	107 T	D.art.pers.
41	P.K.	13.06.70	m		148 T	VSD
42	T.L.	11.05.70	m	2850	162 T	VSD
43	H.S.	15.04.70	w	3700	220 T	part.AV Kanal
44	T.P.	28.03.70	m	2380	245 T	VSD
45	B.W.	27.11.69	w		351 T	part.AV Kanal
46	M.K.	21.11.65	m	3800	5 0/12 J	Ao.isthm.sten. D.art.pers.
47	A.B.	4.12.64	m	2400	6 J	ASD
48	G.G.	30.09.61	w	4000	9 J	ASD,WPW Syndr.

Tabelle II - Parameter des arteriellen Blutes und berechnete Größen.

Lfd. Nr.	P _{O₂} Torr	S _{O₂}	O ₂ Kap ml/100/ml	pH	H ⁺ nmol/L	2,3-DPG μmol/ml	Hbf %	P ₅₀ Torr	HbA _O Kap ml/100/ml	"AVD"	P _{O₂} Torr	
1	25.8	36.2	22.9	8.3	7.32	68	5.75	12.0	28.6	20.15	-0.7	18.0
2	49.2	87.2	17.0	15.0	7.52	59	7.02	10	30.0	8.0	40.0	
3	23.8	31.0	24.5	7.6	7.46	56	6.47	3	33.9	23.80	0.5	18.0
4	42.0	77.6	22.0	17.1	7.44	59	5.26	2.2	28.2	21.50	7.7	34.7
5	50.6	92.0	22.0	20.2	7.41	65	4.97	10	27.3	11.0	42.0	
6	42.0	80.0	27.0	21.6	7.40	62	5.17	2.6	26.2	26.30	9.2	35.0
7	29.0	60.0	16.4	9.9	7.34	65	6.23	65	23.6	5.74	0.8	20.0
8	20.8	39.3	22.7	8.9	7.32	69	4.99	48	22.5	11.80	-4.10	14.7
	28.2	54.9	20.9	11.5	7.35	65	5.28		24.7		0.63	20.2
	23.8	51.4	19.1	9.8	7.40	66	4.02	44	22.4	10.70	-1.15	17.5
	24.0	49.8	15.3	7.6	7.36	65	4.28	39	22.8	9.33	-1.07	16.2
	28.1	49.2	20.0	9.8	7.33	68	5.41	24	27.5	15.20	1.00	21.0
9	23.1	14.3	26.1	3.7	7.12	87	3.06	37	21.4	16.45	-12	2.0

Lfd. Nr.	P _{O₂}	S _{O₂}	O ₂ -Kap	C _{O₂}	pH	H ⁺ e	2,3-DPG	HbF	P ₅₀	HbA ₀₂ Kap	"AVD"	P _{O₂} "V"
10	17.5	28.6	20.3	5.8	7.26	76	2.95	47	21.2	10.75	-4.3	9.0
11	30.9 23.2	47.1 39.7	15.5 16.8	10.4	7.22 7.39	79 60	3.10 9.85	48 25	22.2 26.8	8.60 9.24	-1.7	20.5
12	22.2	38.0	18.6	7.1	7.28	79	5.84	54	23.5	8.55	-3.35	13.8
13	16.5	27.8	19.6	5.5	7.42	60	8.30	44	28.4	11.0	-2.4	12.0
14	18.9	33.7	14.9	5.0	7.38	61	7.26	27	28.6	10.87	-0.89	12.0
15	23.8	42.5	15.6	6.6	7.38	61	6.81	24	28.6	11.85	6.3	17.5
16	23.0	32.4	16.1	6.0	7.37	62	8.75	27	28.2	10.15	-1.3	16.0
17	30.9	52.5	21.6	11.4	7.39	61	5.24	10	29.7	19.45	3.0	23.5
18	34.0	53.1	33.7	17.9	7.31	67	4.83	1.6	27.2	32.9	6.4	23.5
19	32.0	66.1	31.5	20.8	7.43	59	4.96	1.6	26.9	31.0	6.6	29.0
20	29.9 29.8	52.2 56.2	25.7 27.7	13.4 15.6	7.42 7.39	56 60	6.54 5.45	2.5	30.9 29.2	25.05	3.9 4.4	25.5 26.5

1
54
1

Lfd. Nr.	P _{O₂}	S _{O₂}	O ₂ Kap	C _{O₂}	pH	H ⁺ e	2,3-DPG	Hbf	P ₅₀	HbA ₀ Kap ₂	"AVD"	P _{O₂} " v"
21	29.2	70.2	20.8	14.6	7.48	59	5.67	56	23.3	9.16	3.12	24.7
22	42.5	81.0	18.6	15.1	7.41	75	6.12	53	24.5	8.74		
23	50.5 36.0	89.7 68.7	16.7 15.7	15.0 10.8	7.30 7.36	75	2.72 6.12	61 25	20.4 28.2	6.52 11.77	4.5 4.1	27.5 27.0
24	19.0	27.9	23.5	6.6	7.35	63	6.50	33	25.7	15.77	-4.7	12.5
25	42.2 37.2	88.0 82.5	14.4 15.0	12.7 12.4	7.47 7.46	63 63	5.62 5.24	51 47	23.0 23.2	7.06 7.95	4.9 4.05	29.0 26.7
26	59.7	88.5	21.0	18.6	7.39	71	3.98	22	25.5	16.4	8.2	38.0
27	58.8	88.3	19.3	17.0	7.43	66	5.44	18	27.5	15.83	8.9	38.2
28	60.0	87.6	12.7	11.1	7.39	70	6.25	26	28.8	9.4	6.0	34.5
29	24.0 23.0	36.1 35.4	21.6 20.3	7.8 7.2	7.34 7.39	65 61	6.30 6.11	16 16	28.2 28.6	18.15 17.05	-0.8 -0.6	17.0 16.5
30	25.0 28.0	30.6 42.2	14.4 23.9	4.4 10.1	7.41 7.36	60 66	6.71 5.43	6 4	31.9 30.2	13.5 22.9	-0.6 1.0	10.0 20.5

Lfd. Nr.	P _{O₂}	S _{O₂}	O ₂ Kap	C _{O₂}	pH	H ⁺ e	2,3-DPG	HbF	P ₅₀	HbA _{O₂} Kap	"AVD"	P _{O₂} "v"
31	43.2	80.2	19.0	15.2	7.44	62	5.75	10	27.1		6.5	32.4
32			17.7		7.37	70	5.29	8	29.4	16.28		
33	34.2	75.4	15.8	12.0	7.47	58	5.64	1.1	29.4	15.63	5.5	30.5
34	49.5	86.7	20.8	18.0	7.47	61	5.29	10	29.2		9.8	39.5
35	31.0	50.0	22.5	11.2	7.40	59	7.06	15	31.2		2.9	24.0
36	61.4	87.9	22.8	20.0	7.33	73.5	4.75	10	27.1		9.8	39.0
37	37.3	75.5	19.0	14.3	7.35	68	5.30	35	24.7	12.35	4.6	27.0
38	41.7	93.5	23.9	22.3	7.54	60	3.68	66	20.2	8.11	7.4	34.0
39	55.5	90.7	16.0	14.5	7.41	67	4.35	44	25.1	8.96	6.6	33.5
40	68.7	94.3	12.2	11.5	7.44	65	4.63	15	26.0	10.4	5.5	33.5
41	61.6	93.5	18.8	17.6	7.51	59	6.91	10	30.0		9.7	45.0
42	73.4	94.8	13.9	13.2	7.44	64	6.20	10	28.9		7.6	40.0

Lfd. Nr.	P _{O₂}	S _{O₂}	O ₂ Kap C _{O₂}	pH	H ⁺ H ⁺ e	2,3-DPG	HbF	P ₅₀	HbA _{O₂} Kap 2	"AVD"	P _{O₂} " v"
43	59.9	95.7	15.9	7.39	69	3.87	10	26.0		7.6	39.0
44	58.7	92.3	14.9	7.45	64	4.54	10	26.6		6.5	35.0
45	70.0	90.8	16.4	7.42	67	3.75	10	26.0		7.0	35.5
46	69.2	92.0	17.3	7.34	72	4.75	10	28.1		9.0	41.0
47	50.6	92.0	22.0	7.41	65	4.97	10	27.3		11.0	42.0
48	83.2	97.5	16.7	7.40	68	3.27	2.6	25.1	15.7	8.0	38.0
<u>Parameter des arteriellen Blutes und berechnete Größen bei normalen Kindern.</u>											
49	50.9	93.7	25.6	7.39	69.5	4.95	52	24.0	12.3	10.5	39.0
50	50.7	89.0	20.2	7.34	74	5.02	36	26.0	12.93	8.0	37.0
51	53.0	95.0	17.3	7.45	64	3.49	34	25.0	11.42	7.8	37.5
52	74.2	94.2	15.1	7.41	67.5	5.41	47	24.5	8.0	6.3	34.0
53	67.5	92.7	16.0	7.44	64	5.99		27.2		7.7	38.0
54	55.9	91.2	13.5	7.42	66.5	3.63	19	26.7	10.8	5.2	33.5
55	72.2	91.3	14.5	7.43	65	6.43	4	30.6	13.92	7.5	40.0
56	74.3	91.2	14.8	7.33	68.5	4.66	6	28.4	13.90	7.4	38.0

Tabelle III: Die Konstanten der Regressionsgleichung $y = b_{yx} x + a$; n = Zahl der Wertpaare

Y	X	Bedingung	n	b_{yx}	S_{yx}	a	r	p
CH ⁺ ery (nmol/l)	C _{O2} (ml/100 ml)		55	-0,815	6,998	80,005	-0,496	< 0,001
CH ⁺ ery (nmol/l)	P _{O2} "v" (Torr)		54	-0,461	6,491	81,960	0,602	< 0,001
2,3-DPG (μmol/ml)	C _{O2} (ml/100 ml)	CH ⁺ <78 (nmol/l)	51	-0,141	1,007	7,306	-0,553	< 0,001
2,3-DPG (μmol/ml)	P _{O2} "v" (Torr)	CH ⁺ <78mm	50	-0,055	1,095	7,052	0,438	< 0,01
2,3-DPG (μmol/ml)	CH ⁺ e (nmol/l)		57	-0,059	1,332	9,534	-0,330	< 0,05
P ₅₀ (Torr)	C _{O2} (ml/100 ml)	HbF<30%	36	-0,193	1,746	30,886	-0,479	< 0,01
		HbF>30%	19	-0,113	1,953	24,530	0,261	n.s.

Y	x	Bedingung	n	b_{yx}	S_{yx}	a	r	p
P_{50} (Torr)	2,3-DPG ($\mu\text{mol/ml}$)	HbF > 30%	18	1,145	1,058	17,632	0,857	< 0,01
		HbF < 25%	33	1,597	1,228	19,646	0,792	< 0,01
$O_{2\text{Kap}}$ (ml/100ml)	P_{O_2} "v" (Torr)	HbF > 30%	19	-0,193	2,674	22,715	-0,597	< 0,01
		außer Neugeb. HbF < 20%	31	-0,270	4,610	28,945	-0,454	< 0,05
$O_{2\text{Kap}}$ (ml/100ml)	P_{O_2} art (Torr)	HbF > 30%	17	-0,156	2,813	23,471	-0,558	< 0,05
		außer Neugeb. HbF < 20%	28	-0,200	3,552	30,257	-0,709	< 0,001

Tabelle IV: Einfluß von O_2 -Affinität (P_{50}) und O_2 -Kapazität bei verschiedenen Rechts-Links-Kurzschlußvolumina ($\dot{Q}_{sh}$) auf den O_2 -Partialdruck (P_{O_2}) im arteriellen (art) und venösen Blut (ven).

Konstanten: Inspiratorische O_2 -Konzentration 20,9%,
arteriovenöse O_2 -Differenz 4 ml/100 ml,
pH 7,4. O_2 -Gehalt im Lungenvenenblut = O_2 -Kapazität.

$\dot{Q}_{sh}$ (%)	P_{50} (Torr)	P_{O_2}		P_{O_2}		P_{O_2}		P_{O_2} (Torr)	
		art	ven	art	ven	art	ven	art	ven
50	20	28	18	32	23	35	26	39	28
	25	35	23	42	31	46	33	48	36
	30	44	28	50	36	56	40	60	45
60	20	23	15	27	20	30	23	32	25
	25	28	18	34	25	38	28	42	32
	30	35	23	42	30	47	35	50	39
70	20	16	9	21	15	24	18	27	22
	25	22	12	27	19	32	23	34	27
	30	26	14	32	24	38	28	42	32
80	20	0	0	12	0	16	12	18	15
	25	0	0	14	0	20	14	23	19
	30	0	0	18	0	24	18	28	24

Lebenslauf

Ernst Rohrerhuber, geb. 19. April 1945 in Birkenstein.

Besuch folgender Schulen:

1951 - 1954	Volksschule Am Hart in München
1954 - 1957	Primarschule in Thalwil/Kt.Zürich
1957 - 1958	Volksschule am Winthierpl. München
1958 - 1959	Gymnasium in Kaufbeuren
1959 - 1963	Maristengymnasium in Fürstenzell bei Passau
1963 - 1966	Ludwigsgymnasium in München
1966	Abitur
1966 - 1968	Wehrdienst bei der Bundeswehr
1968	Beginn des Studiums der Medizin
1971	Physikum
1974	Staatsexamen



